

Darstellung des 2-Methyl-5-oxy-cyclohexen(1,2)-aldehyds

Schütz, Sigismund
Naumann, Brigitte

Veröffentlicht in:
Abhandlungen der Braunschweigischen
Wissenschaftlichen Gesellschaft Band 9, 1957, S.18-25



Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig

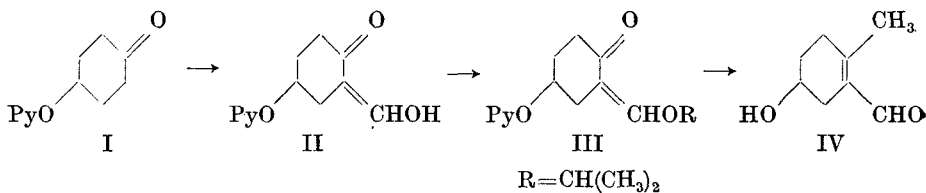
Darstellung des 2-Methyl-5-oxy-cyclohexen(1,2)-aldehyds

Von S. Schütz und B. Naumann

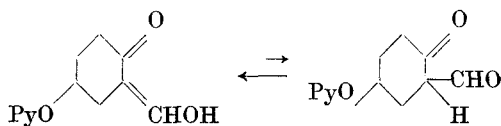
Summary: The preparation of the 2-methyl-5-hydroxy-cyclohexene(1,2)-aldehyde is described.

Im Rahmen der Arbeiten des hiesigen Instituts, die eine Synthese des Tachysterins zum Ziele hatten, sollte der 2-Methyl-5-oxy-cyclohexen(1,2)-aldehyd dargestellt werden. Der entsprechende hydroxylfreie Aldehyd war von *Dreiding* und *Nickel* [1] aus dem 2-Isopropoxymethylen-cyclohexanon gewonnen worden. Sie setzten die verätherte Oxymethylen-Verbindung mit LiCH_3 um und zerlegten mit verdünnter Salzsäure, wobei nach Hydrolyse des Äthers gleichzeitig Wasserabspaltung zum 2-Methyl-cyclohexen(1,2)-aldehyd erfolgte. Der α - β -ungesättigte Aldehyd, der bei dieser Reaktion zu 53% entsteht, wurde über die Bisulfitverbindung abgetrennt.

Es lag nahe, die Darstellung des 2-Methyl-5-oxy-cyclohexen(1,2)-aldehyds auf einem analogen Wege durch Umsetzung einer entsprechenden Oxymethylen-Verbindung mit LiCH_3 zu versuchen. Diese Oxymethylen-Verbindung III galt es also zunächst darzustellen.



Ausgehend vom Tetrahydropyranyläther [2] des p-Oxycyclohexanons waren bereits Kondensationsversuche mit Natriumäthylat und Äthylformiat [3] unternommen worden, die zur Oxymethylen-Verbindung II führten; diese liegt in einem tautomeren Gleichgewicht vor.



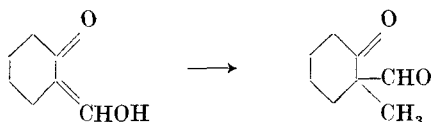
Infolge des Konjugations-Energiegewinns ist das Gleichgewicht jedoch praktisch vollständig zugunsten der Oxymethylen-Verbindung verschoben. Nach *Claisen* [4] hat der Enolwasserstoff bedingt durch die Konjugation zur Ketogruppe die sauren Eigenschaften der analogen Carbonsäure.

Der Nachweis der Oxymethylen-Verbindung war durch Fällen des Kupfersalzes aus dem Kondensationsrohprodukt erfolgt [2], das in geringer Ausbeute erhalten worden war. Es war jedoch nicht gelungen, die Oxymethylen-Ver-

bindung aus dem Gemisch der Kondensationsprodukte in reiner Form abzutrennen. Daher mußte das Rohprodukt in die nächste Reaktion eingesetzt werden. Um eine Spaltung des Tetrahydropyranyläthers zu vermeiden, wurde die alkalische Reaktionslösung nur bis zum pH 6 angesäuert und die Zugabe der verdünnten Schwefelsäure tropfenweise sowie unter Rühren vorgenommen.

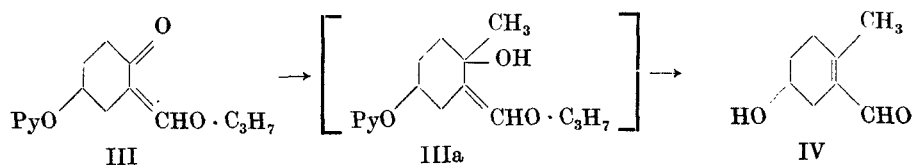
Bemerkenswert sind die UV-Spektren der Verbindung, wenn sie unter verschiedenen Bedingungen gemessen werden. Die Oxymethylen-Verbindung, die zur Chelatbildung neigt und deshalb relativ langwellig absorbiert, liegt in einem Enol-Enolatgleichgewicht vor [8], das durch Spuren von Säure oder Alkali beeinflusst wird. So absorbiert das Rohprodukt der Verbindung in Methanol bei $286\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6400$), in mit trockenem HCl gesättigten Methanol bei $268\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4100$) und in 5n Natronlauge bei $312\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11200$).

Bei der weiteren Umsetzung zum Aldehyd mußte der Enolwasserstoff der Oxymethylen-Verbindung veräthert werden, um eine 1,2-Addition des Lithiummethyls lediglich an der Ketogruppe zu erzwingen, da nach *Dreiding* und *Nickel* [1] die freie Oxymethylen-Verbindung unter Bildung des entsprechenden Äthyliden-Derivats reagiert. Im Falle des Oxymethylen-cyclohexanons entstand das Äthyliden-cyclohexanon. Eine Verätherung der Enolgruppe mit Dihydropyran war jedoch gescheitert [2]. Aus der Literatur war ferner bekannt [5], daß bei der Verätherung des Oxymethylen-cyclohexanons mit CH_3J die Reaktion nicht in der gewünschten Richtung verläuft. Es entstand vorwiegend ein Produkt, bei dem sich die Methylgruppe am Kern befindet.



Mit Isopropyljodid lassen sich dagegen nach *Johnson* und *Posvic* [3] Oxymethylen-Verbindungen ohne Schwierigkeit veräthern. Es wurde daher die Verätherung mit Isopropyljodid nach der *Claisenschen* Vorschrift [6] benutzt, die auch von *Johnson* und *Posvic* bei ihren Reaktionen mit Erfolg angewendet worden war. Obwohl die Oxymethylen-Verbindung als Rohprodukt eingesetzt wurde, verlief die Reaktion in guter Ausbeute, bezogen auf den Cyclohexanonpyranyläther etwa 44%. Das Verätherungsprodukt III ließ sich im Hochvakuum destillieren. Das analysenreine Produkt, ein hellgelbes Öl, absorbierte im UV bei $276/277\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11300$).

Der Tetrahydropyranyläther des 4-Oxy-2-isopropoxymethylen-cyclohexanons konnte nun mit Lithiummethyl umgesetzt werden, wobei Lithiummethyl gegenüber der entsprechenden *Grignard*-Verbindung den Vorzug aufweist, daß es vorwiegend in 1,2-Stellung reagiert.



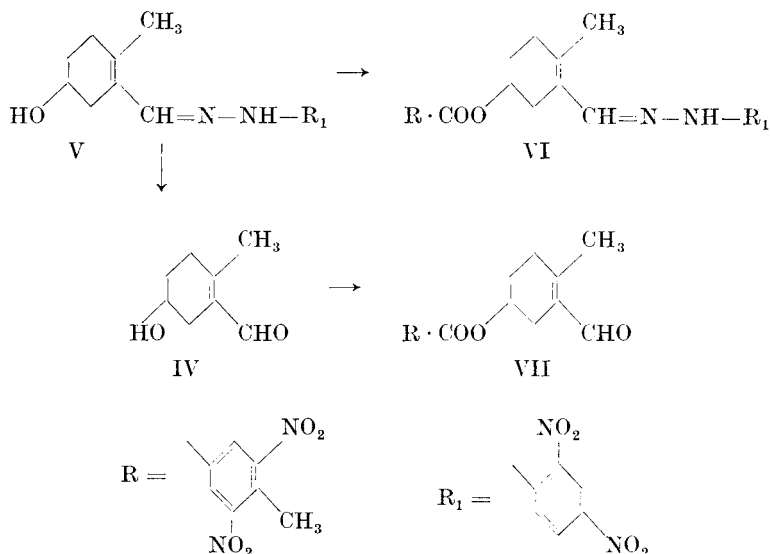
Zunächst dürfte das Carbinol IIIa entstehen. Bei der Aufarbeitung mit verdünnter Salzsäure werden beide Äthergruppen hydrolysiert und unter Wasserabspaltung entsteht der gewünschte Aldehyd. Das bei der Umsetzung erhaltene Rohprodukt absorbierte im UV bei $246\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 3200$). Da für die reine Verbindung eine Extinktion von ca. 12000 zu erwarten war, konnte daraus geschlossen werden, daß der Aldehyd im Rohprodukt zu etwa 25–30% vorlag. Versuche, den Aldehyd über die Bisulfitverbindung zu isolieren und zu reinigen, blieben ebenso erfolglos wie Trennungsversuche an Al_2O_3 und Kieselgel. Auch eine Destillation im Hochvakuum brachte keine Anreicherung. Es wurde deshalb versucht, den Aldehyd als Semicarbazon oder als Phenylhydrazon auszufällen. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung konnte ein kristallines Derivat mit dem Schmelzpunkt $174\text{--}176^\circ$ erhalten werden, das, wie sich herausstellte, 1 Mol Kristallalkohol enthielt.

Bei Reproduktionen dieser Versuche wurden zwei weitere Phenylhydrazone mit den Schmp. 214° und 199° erhalten, bei denen es sich um Derivate des Oxyaldehyds ohne Kristallalkohol handelte. Zuweilen wurde auch beobachtet, daß nach einer Destillation des Aldehydrohproduktes das Maximum bei $246\text{ m}\mu$ nicht mehr sichtbar war, und daß statt dessen ein Maximum bei $238\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6\text{--}7000$) auftrat. In einigen Fällen war auch gleich nach der Umsetzung, d. h. noch vor einer Destillation nur das Maximum bei $238\text{ m}\mu$ sichtbar. Es stellte sich schließlich heraus, daß das Maximum bei $238\text{ m}\mu$, das einem unbekannten Stoff zugeordnet werden muß, infolge seiner höheren Extinktion das Absorptionsmaximum des Aldehyds bei $246\text{ m}\mu$ überdeckte. Auch in den Produkten, die bei $238\text{ m}\mu$ absorbierten, konnte durch Phenylhydrazonfällung nachgewiesen werden, daß darin der Aldehyd IV bis zu 30% enthalten war. Eine Strukturaufklärung des unbekannten Stoffes wurde versucht, jedoch liegen nicht genügend experimentelle Unterlagen vor, die eine eindeutige Einordnung rechtfertigen könnten.

Aus der Literatur [7] ist bekannt, daß bei Spaltungen von Pyranyläthern unter Wasseranlagerung und Aufspaltung des Pyranringes das 5-Hydroxypentanal entstehen kann. Das Phenylhydrazon dieser Verbindung wurde bei der Phenylhydrazonfällung aus dem Rohprodukt der Lithiummethylumsetzung ebenfalls erhalten; Schmp. 109° . Zum Vergleich wurde ein Pyranyläther, der keine Carbonylfunktion enthielt, einer sauren Behandlung unterworfen, und ein Phenylhydrazon vom Schmp. 109° gefällt. Der Mischschmelzpunkt mit dem obigen Produkt ergab keine Depression.

Der 2-Methyl-5-oxy-cyclohexen(1,2)-aldehyd, der nunmehr als Phenylhydrazon vorlag, war in dieser Form für etwaige Tachysterinsynthesen, bei denen er als Baustein Verwendung finden sollte, nicht zu gebrauchen, da die reaktionsfähige Aldehydgruppe blockiert war. Andererseits mußte die Oxygruppe für künftige Reaktionen geschützt sein.

Es erschien zweckmäßig, die Oxygruppe mit Dinitro-methyl-benzoylchlorid zu verestern, da Nitrogruppen bei der Wittig-Reaktion [10], über die eine Verknüpfung mit einem entsprechenden C,D-Baustein (Steroidnomenklatur) stattfinden sollte, nicht hinderlich sind. Grundsätzlich bestanden nun zwei Möglichkeiten, das vorliegende Aldehydphenylhydrazon in der gewünschten Form zu verändern.



Einmal schien es möglich, die Oxygruppe des Phenylhydrazons zu verestern und dann das Phenylhydrazon zu spalten, wobei der Ester erhalten bleiben mußte, $V \rightarrow VI \rightarrow VII$. Zum anderen könnte zunächst das Phenylhydrazon zum freien Aldehyd gespalten und dann die OH-Gruppe verestert werden, $V \rightarrow IV \rightarrow VII$. Der erste Weg wurde hauptsächlich deswegen in Betracht gezogen, weil beim unveresterten Aldehyd eine leichte Wasserabspaltung befürchtet wurde. Die Versuche, das veresterte Aldehydphenylhydrazon zu spalten, wurden jedoch wegen der Schwerlöslichkeit des Produktes bald aufgegeben. Die Spaltung am unveresterten Phenylhydrazon führte dagegen zum freien Oxyaldehyd. Dieses Produkt, IV, ein hellgelbes Öl, dessen UV-Absorptionsmaximum nunmehr bei 246/247 $m\mu$ ($\epsilon = 11100$) lag, ist stark luftempfindlich. Die Spaltung der Phenylhydrazone mit den Schmp. 214° und 199° ergab die gleiche Verbindung [2]. Die Veresterung des Aldehyds mit 3,5-Dinitro-4-methyl-benzoylchlorid führte zum gewünschten Derivat VII.

Herrn Prof. Dr. H. H. Inhoffen danken wir für die Anleitung und Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die Versuche, bei denen der Oxyaldehyd vorlag, wurden bei Ausschluß des Luftsauerstoffs unter reinstem Stickstoff ausgeführt. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert; die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach, und Herrn A. Bernhardt, Mülheim, ausgeführt. Die UV-Spektren wurden in Photometern von Beckman und Unicam gemessen, als Lösungsmittel wurde Methanol verwendet, sofern keine besonderen Angaben gemacht werden.

4-[Tetrahydropyranyl-(2)-oxy]-2-oxymethylen-cyclohexanon II

23 g Natrium wurden in Methanol gelöst, das überschüssige Lösungsmittel abgezogen und das Natriummethylat zwei Stunden bei 220° an der Ölpumpe getrocknet. Nachdem das pulverisierte Natriummethylat in 400 ccm absolutem Benzol suspendiert und auf 5° herabgekühlt worden war, erfolgte das Zutropfen eines Gemisches aus 100 g 4-[Tetrahydropyranyl-(2)-oxy]-cyclohexanon [9] und 60 g Methylformiat unter stetem Rühren; die Reaktionstemperatur hielt man dabei unter 10°. Danach wurde noch 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt und das Gemisch, das sich schwarzbraun verfärbt hatte, über Nacht stehengelassen. Wegen der Empfindlichkeit des Tetrahydropyranyläthers mußte bei der weiteren Aufarbeitung vorsichtig verfahren werden. Nach Zugabe von 400 ccm Eiswasser wurde das Gemisch unter ständigem Rühren mit 5-prozentiger Schwefelsäure bis zum pH 6 titriert, anschließend mehrmals mit Äther ausgeschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

Nachdem der Rückstand in absolutem Benzol aufgenommen und das Benzol abgezogen worden war, verblieben 102 g eines dunkel gefärbten Öls, das man ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion verwendete. UV-Daten des Rohproduktes: in Methanol 286 m μ (ϵ = 6400), in mit trockenem HCl gesättigten Methanol bei 268 m μ (ϵ = 4100), in 5n Natronlauge bei 312 m μ (ϵ = 11200).

Darstellung des Kupfersalzes der Oxymethylen-Verbindung II

Zur Methanollösung des Rohproduktes wurde eine heiß filtrierte Lösung von 4 g Kupferacetat in 35 ccm Wasser hinzugefügt und bis zur Abkühlung auf Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Absaugen und Waschen mit Petroläther wurde aus Methanol umkristallisiert.

Grüne Blättchen, Schmp. 207°.

C₂₄H₃₄O₈ Cu (513,6). Ber. C 56,1 H 6,62 Cu 12,38
Gef. C 56,15 H 6,82 Cu 11,99

4-[Tetrahydropyranyl-(2)-oxy]-2-isopropoxymethylen-cyclohexanon III

102 g Oxymethylen-Verbindung II wurden in 250 ccm trockenem Aceton gelöst und 97 g frisch geglühtes und fein gemahlenes Kaliumcarbonat zugegeben, dazu 56 ccm Isopropyljodid. Dieses Gemisch erwärmte man unter Rühren 48 Stunden auf 55°. Anschließend wurde das Aceton bis zur Trockne abgezogen, Wasser zugegeben und mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Auszüge wurden zunächst 3mal mit je 15 ccm 5-prozentiger Natronlauge, dann mit gesättigter Ammonsulfatlösung neutral gewaschen und getrocknet, der Äther abgezogen und der Rückstand in mehreren Portionen im Hochvakuum destilliert; Kp. 132–140° bei 1,5 · 10⁻³ Torr.

Ausbeute: 60 g Isopropyläther, bezogen auf 4-[Tetrahydropyranyl-(2)-oxy]-cyclohexanon = 44% der Theorie.

Auch das analysenreine Produkt, dessen UV-Absorptionsmaximum bei 276/277 $m\mu$ lag ($\epsilon = 11300$), war leicht gelblich gefärbt.

$C_{15}H_{24}O_4$ (268,3) Ber. C 67,13 H 9,02
Gef. C 67,31 H 8,95

Umsetzung des 4-[Tetrahydropyranyl-(2)-oxy]-2-isopropoxymethylen-cyclohexanons (III) mit Lithiummethyl

Zu der Lösung von 20 g 4-[Tetrahydropyranyl-(2)-oxy]-2-isopropoxymethylen-cyclohexanon in 100 ccm Äther tropfte man unter Rühren bei -50° 100 ccm LithiummethylLösung (1 ccm = 10 mg Li). Danach wurde das Kältebad entfernt, weitere zwei Stunden gerührt und anschließend wieder gekühlt sowie 150 ccm 5-prozentige Salzsäure zugetropft; die weitere Aufarbeitung erfolgte unter Stickstoff. Es wurde ausgesalzen, mehrmals ausgeäthert und die vereinigten ätherischen Auszüge dreimal mit je 15 ccm 5-prozentiger Natronlauge und dann mit gesättigter Ammonsulfatlösung neutral gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. An der Ölpumpe konnten bei Zimmertemperatur weitere flüchtige Bestandteile abgezogen werden. Es verblieben 12,2 g dunkelbraun gefärbtes Öl; das Rohprodukt absorbierte bei 246 $m\mu$ ($\epsilon = 3200$).

Isolierung des 2-Methyl-5-oxy-cyclohexen(1,2)-aldehyds IV als 2,4-Dinitrophenylhydrazon

Das bei der Umsetzung von III mit Lithiummethyl gewonnene Rohprodukt (12,2 g) wurde in 40 ccm Äthanol gelöst und mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung im Überschuß versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde mehrmals aus Äthanol umkristallisiert; Schmp. $174-176^\circ$. Dieses Phenylhydrazon enthielt ein Mol Kristallalkohol. Ausbeute: 3,3 g.

$C_{14}H_{16}O_5N_4 + C_2H_5OH$ (366,4) Ber. C 52,45 H 6,05 N 15,29
Gef. C 52,53 H 5,84 N 15,86

UV-Daten des Phenylhydrazons in Methanol:

257 $m\mu$ ($\epsilon = 14500$), 291 $m\mu$ ($\epsilon = 8100$), 385 $m\mu$ ($\epsilon = 26000$).

Das Rohprodukt oder auch die destillierte Substanz wurde in möglichst wenig Methanol gelöst und mit einem nur geringen Überschuß der nach *Houben-Weyl* angesetzten 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung versetzt. Der rote Niederschlag wurde abgesaugt und mindestens 5mal aus Äthanol umkristallisiert. Bei verschiedenen Ansätzen erhielt man verschiedene, kristallalkoholfreie 2,4-Dinitrophenylhydrazone.

a) Karminrote, verfilzte Nadeln, Schmp. 214°

$C_{14}H_{16}O_5N_4$ (320,3) Ber. C 52,49 H 5,04 N 17,49
Gef. C 52,66 H 5,31 N 17,12

b) Dunkelrote, glänzende Schuppen, Schmp. 199°

Ber. C 52,49 H 5,04 N 17,49

Gef. C 52,24 H 4,94 N 17,22

UV-Daten (Methanol):

λ max 257 m μ (12000), 291 m μ (6600), 380 m μ (23000)

λ max 258 m μ (12000). 381 m μ (23000)

3,5-Dinitro-4-methyl-benzoesäureester des Aldehyd-phenylhydrazons VI

Die Veresterung von V mit 3,5-Dinitro-4-methyl-benzoylchlorid erfolgte unter den üblichen Bedingungen in Pyridin. Das gewonnene Produkt wurde aus Aceton/Äthanol mehrmals umkristallisiert; Schmp. $247-249^{\circ}$.

$C_{22}H_{20}O_{10}N_6$ (528,4) Ber. C 50,00 H 3,82 N 15,91

Gef. C 50,21 H 3,98 N 15,48

Spaltung des Aldehydphenylhydrazons V zum 2-Methyl-5-oxy-cyclohexen (1,2)-aldehyd IV

500 mg Aldehydphenylhydrazon V wurden zusammen mit 100 ccm Äthanol, 10 ccm 2n Schwefelsäure und 300 mg Glyoxal zwei Stunden unter Durchleiten von Stickstoff am Rückfluß gekocht. Es wurde auf 0° heruntergekühlt, Wasser zugegeben und vom ausgefallenen Glyoxalphenylhydrazon abfiltriert. Das Filtrat wurde ausgesalzen und dann ausgeäthert. Die vereinigten ätherischen Auszüge wurden neutralisiert, getrocknet, der Äther im Vakuum abgezogen und der Rückstand im Hochvakuum im Kugelrohr destilliert. Das gewonnene hellgelbe Öl war sehr luftempfindlich; Kp. $110-120^{\circ}$ bei $5 \cdot 10^{-3}$ -Torr.

Ausbeute: 110 mg 2-Methyl-5-oxy-cyclohexen(1,2)-aldehyd.

Absorptionsmaximum im UV bei 246/247 m μ ($\epsilon = 11100$).

Veresterung des 2-Methyl-5-oxy-cyclohexen(1,2)-aldehyds IV mit 3,5-Dinitro-4-methyl-benzoylchlorid

Der durch Spaltung des Phenylhydrazons V gewonnene Aldehyd IV (110 mg) wurde in 10 ccm absolutem Pyridin gelöst, die Lösung nach Zusatz von 250 mg 3,5-Dinitro-4-methyl-benzoylchlorid 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Durchleiten von Stickstoff erwärmt und anschließend über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die weitere Aufarbeitung erfolgte in der bei Benzoessäureestern üblichen Weise unter Stickstoff. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein fester Rückstand, den man durch mehrmaliges Umfällen aus Äther reinigte. Der gewonnene Ester war amorph und leicht bräunlich gefärbt.

Ausbeute: 120 mg 3,5-Dinitro-4-methyl-benzoesäureester VII.

$C_{18}H_{16}O_7N_2$ (348,3) Ber. C 55,17 H 4,63 N 8,04

Gef. C 54,93 H 4,80 N 8,61

Literatur

- [1] *Dreiding, A. S.*, und *Nickel, S. N.*, Am. Soc. **76**, 3965 (1954).
- [2] *Naumann, B.*, Dipl. Arbeit Techn. Hochschule Braunschweig 1956.
- [3] *Johnson, W. S.*, und *Posvic, H.*, Am. Soc. **69**, 1361 (1947).
- [4] *Claisen, L.*, **B. 59**, 152 (1926).
- [5] *Sen, H. K.*, and *Mondal, K.*, J. Indian chem Soc. **1928**, 5, 609; *Cornforth, J. W.*, and *Robinson, R.*, J. chem. Soc. (London) **1949**, 1855.
- [6] *Auwers, K. v.*, **B. 71**, 2082 (1938).
- [7] *Woods, G. Forrest*, und *Sanders, H.*, Am. Soc. **68**, 2111 (1946).
- [8] *Eistert, B.*, und *Reiss, W.*, Chem. Ber. **87**, 108 (1954).
- [9] *Inhoffen, H. H.*, *Brückner, K.*, und *Hess, H.-J.*, Chem. Ber. **88**, 1850 (1955).
- [10] *G. Wittig* und *U. Schöllkopf*, Chem. Ber. **87**, 1318 (1954)